

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2002020282  
PUBLICATION DATE : 23-01-02

APPLICATION DATE : 29-06-00  
APPLICATION NUMBER : 2000196313

APPLICANT : EISAI CO LTD;

INVENTOR : TSUSHIMA YUUKI;

INT.CL. : A61K 31/215 A61K 47/26 A61K 47/34 A61K 47/38 A61P 3/06 A61P 43/00

TITLE : PRAVASTATIN-CONTAINING COMPOSITION

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a stable composition containing pravastatin.

SOLUTION: This pravastatin sodium-containing composition comprises pravastatin sodium, saccharides and a binder, and, in other aspect, the pravastatin sodium-containing composition also comprises the pravastatin sodium, the saccharides, the binder and 1-menthol. Preferably, the saccharides are a mannitol and/or a lactose, and the binder is the one selected from a polyvinyl pyrrolidone, a polyvinyl alcohol, a hydroxymethyl cellulose and a hydroxypropyl cellulose.

COPYRIGHT: (C)2002,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-20282

(P2002-20282A)

(43) 公開日 平成14年1月23日 (2002.1.23)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 31/215		A 6 1 K 31/215	4 C 0 7 6
47/26		47/26	4 C 2 0 6
47/34		47/34	
47/38		47/38	
A 6 1 P 3/06		A 6 1 P 3/06	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-196313 (P2000-196313)

(22) 出願日 平成12年6月29日 (2000.6.29)

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番10号

(72) 発明者 森田 豊

埼玉県本庄市北堀510-59

(72) 発明者 大脇 孝行

埼玉県本庄市日の出3-3-4

(72) 発明者 安井 将展

埼玉県本庄市小島南3-1-16-416

(72) 発明者 対馬 勇福

埼玉県本庄市柏1-10-27

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プラバスタチン含有組成物

(57) 【要約】

【課題】 プラバスタチンを含有する安定な組成物を提供する。

【解決手段】 プラバスタチンナトリウム、糖類及び結合剤からなるプラバスタチンナトリウム含有組成物、また、プラバスタチンナトリウム、糖類、結合剤及び1-メントールからなるプラバスタチンナトリウム含有組成物。糖類は、マンニトール及び／又は乳糖、結合剤は、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる結合剤が好ましい。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】プラバスタチンナトリウム、糖類及び結合剤からなるプラバスタチンナトリウム含有組成物。

【請求項2】糖類が、乳糖及び／又はマンニトールである請求項1記載の組成物。

【請求項3】結合剤が、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる1種以上の結合剤である請求項1記載の組成物。

【請求項4】プラバスタチンナトリウム1重量部に対し、糖類9～49重量部及び結合剤0.05～5重量部を含有する請求項1記載の組成物。

【請求項5】プラバスタチンナトリウム、糖類、結合剤及び1-メントールからなるプラバスタチンナトリウム含有組成物。

【請求項6】プラバスタチンナトリウム及び糖類を混合し、結合剤を溶解した水及び／又は水溶性有機溶媒を加えて練合し、充填穴に充填後フィルムを介して圧縮成形する錠剤の製造方法。

【請求項7】プラバスタチンナトリウム及び糖類を混合し、結合剤を溶解した水及び／又は水溶性有機溶媒を加えて練合し、充填穴に充填後フィルムを介して圧縮成形する第13改正日本薬局方崩壊試験法による崩壊時間が0.05分から3分である錠剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、高脂血症治療剤であるプラバスタチンナトリウムを含有する組成物に関するものであり医薬分野における発明である。

## 【0002】

【従来の技術】プラバスタチンナトリウムは、コレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的・拮抗的に阻害することにより、血清コレステロール値を速やかにかつ強力に低下し血清脂質を改善する高脂血症、家族性高コレステロール血症治療剤であり、臨床的に世界中で広く用いられている薬剤である。プラバスタチンナトリウムは、白色～微灰黄白色の粉末又は結晶性の粉末で、苦味を有している。このため治療に供される製剤、例えば細粒剤及び錠剤は高分子物質によりコーティングする等、患者が服用しやすいように工夫する必要があった。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】プラバスタチンナトリウムは、比較的不安定な化合物であり、種々の製剤化助剤と反応するため、良好な安定性を確保するためにいろいろな工夫が行われている。例えば、特許第2935220号公報にはプラバスタチン及び水に分散したときのpHが9以上となる塩基性化剤からなる安定性良好な医薬組成物が開示されている。しかし、さらなる安定化技術及び苦味を防止できる技術が求められており、本発明

者はこれら課題を解決するため鋭意検討した結果、全く意外なことに以下に示す構成により、課題を解決できることを見出し本発明を完成した。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、プラバスタチンナトリウム、糖類及び結合剤からなるプラバスタチンナトリウム含有組成物である。また、本発明は、プラバスタチンナトリウム、糖類、結合剤及び1-メントールからなるプラバスタチンナトリウム含有組成物である。更に、本発明はプラバスタチンナトリウム及び糖類を混合し、結合剤を溶解した水及び／又は水溶性有機溶媒を加えて練合し、フィルムを介して圧縮成形する錠剤の製造方法である。本発明により製造した錠剤は、第13改正日本薬局方崩壊試験法による崩壊試験を行うとき、0.05～3分で崩壊する。

【0005】プラバスタチンナトリウムは、化学名sodium(+)-(3R,5R)-3,5-dihydroxy-7-[(1S,2S,6S,8S,8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(S)-2-methylbutyryloxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naphthyl]heptanoateであり、コレステロール生合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を特異的・拮抗的に阻害することによる高脂血症、家族性高コレステロール治療剤である。プラバスタチンナトリウムは、従来公知の方法により製造することができる。

【0006】本発明における糖類とは、乳糖及びマンニトールである。乳糖及びマンニトールは単独で使用しても両者を同時に使用してもよい。また、本発明における結合剤は、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースから選ばれる結合剤であり、これらを単独で使用しても2種以上を組合わせて使用してもよい。本発明において、プラバスタチンナトリウムと糖類及び結合剤の配合量は特に限定されないが、通常プラバスタチンナトリウム1重量部に対し、糖類9～49重量部及び結合剤0.05～5重量部であり、好ましくは、プラバスタチンナトリウム1重量部に対し、糖類10～40重量部及び結合剤0.1～5重量部である。

【0007】本発明においては、更に1-メントールを混合することができる。これにより、糖類による甘味に加え爽快感を付与することができ、服用した際のプラバスタチンナトリウムの苦味を軽減することができる。1-メントールの配合量は、製剤全量に対して0.01～0.5重量%、好ましくは0.02～0.3重量%である。更に、甘味成分としてステビアを添加するとプラバスタチンの苦味をより軽減することができる。

【0008】本発明にかかる組成物は、必要に応じて製剤化助剤を加えて顆粒剤、細粒剤とすることができ、更にカプセルに充填してカプセル剤とすることもでき、あるいは打錠して錠剤とすることもできる。プラバスタチンは不安定な薬物であるので、添加する製剤化助剤は全

量の10%までとすることが好ましい。更に、本願組成物は、エタノール等の水溶性有機溶媒及び／又は水を加えて練合し、モールド錠とするのに適している。練合時には結合剤をあらかじめ水溶性有機溶媒及び／又は水に溶解したものを添加して練合することもできる。モールド錠は、口腔内で速やかに崩壊するため老人にも服用しやすい剤形であり、例えば特開平8-19589号公報に開示される装置によると生産スケールで製造することができる。本発明におけるモールド錠の第13改正日本薬局方崩壊試験法による崩壊時間は、0.05～3分である。

#### 【0009】

【効果】本発明にかかる組成物は、プラバスタチンナトリウムの安定性が良好で、更に苦味を軽減した服用しやすいものである。以下に本発明にかかる組成物の優れた効果を詳細に説明する。

#### 試験例1

プラバスタチン1gに製剤化助剤10gを加え乳鉢で混合後、その約1gをバイアル瓶に入れ40℃湿度75%の条件下で1週間開放保存した。結果を表1に示した。

【表1】

試験例	成分	HPLC		組合
		判定	経時判定	
結合剤 (高分子)	1 マンニトール	○	○	○
	2 キシリトール	×	○	×
	3 ソルビトール	×	△	×
	4 乳糖	△	△	△
	5 ショ糖	△	△	△
	6 コーンスターチ	△	×	×
	7 PDS	×	×	×
	8 アビセルPH101	○	×	×
	9 HPG-1	△	△	△
	10 PVP-K30	×	×	×
崩壊剤	11 PVP-K30 + マンニトール	○	△	△
	12 TC-6R	×	△	×
	13 PVA2050	○	△	△
	14 外ロ-A 90SH-400	○	△	△
	15 崩壊剤CSS17	○	×	×
	16 L-HPG LH22	×	×	×
矯味剤	17 糖質	×	△	×
	18 カリウムシクロシクロ	○	×	×
	19 アスカルチン	×	×	×
	20 ステビア抽出物	○	○	○
吸着剤	21 ステビア抽出物	○	○	○
	22 マンニトール	○	○	○
	23 カーブックス	○	×	×
	24 アモキシシリン	○	×	×
滑沢剤	25 サイリシア	×	×	×
	26 アルカマック	×	○	×
	27 ステアリン酸カルシウム	○	△	△
	28 ステアリン酸マグネシウム	○	△	△
その他	29 滑沢剤	○	×	×
	30 カルク	○	○	○
	31 ステアリン酸	×	×	×
	32 ラブリックス101	○	△	△

主成分のみPRV2000s好転性あり  
HPLC判定: 〇-分解物1%未満、△-分解物1~3%未満、×-分解物3%以上

表1よりプラバスタチンは多くの製剤化助剤と相互作用を起こすことが明らかである。

#### 【0010】試験例2

実施例1～3で得られた錠剤を、PTP包装、PTP／アルミ包装又は開放条件下で、冷所、25℃湿度75%、40℃湿度75%、45℃、60℃及び1000luxで1ヶ月間保存したときのプラバスタチンの残存量及び分解物を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。対照として市販のプラバスタチン錠を用いた。結果を表2に示した。

【表2】

試験例	成分	25℃湿度75%		40℃湿度75%		45℃		60℃		1000lux	
		PTP/Al	Open	PTP	Open	PTP/Al	Open	PTP/Al	Open	PTP/Al	Open
市販	含量 (mg)	1.13	0.09	0.24	0.03	0.14	0.03	0.14	0.03	0.14	0.03
	残存量 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9	100.0	99.9	100.0	99.9	100.0
	分解物1 (%)	0.01	0.08	0.12	0.13	0.04	0.08	0.08	0.10	0.10	0.10
	分解物2 (%)	0.01	0.08	0.12	0.13	0.04	0.08	0.08	0.10	0.10	0.10
実施例1	含量 (mg)	1.13	0.09	0.24	0.03	0.14	0.03	0.14	0.03	0.14	0.03
	残存量 (%)	100.0	101.2	99.1	99.2	99.2	99.2	99.2	99.2	99.2	99.2
	分解物1 (%)	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	分解物2 (%)	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
実施例2	含量 (mg)	1.13	0.09	0.24	0.03	0.14	0.03	0.14	0.03	0.14	0.03
	残存量 (%)	100.0	100.0	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9
	分解物1 (%)	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	分解物2 (%)	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
実施例3	含量 (mg)	1.13	0.09	0.24	0.03	0.14	0.03	0.14	0.03	0.14	0.03
	残存量 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	分解物1 (%)	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	分解物2 (%)	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02

表2より、40℃湿度75%、45℃及び60℃の条件下では市販のプラバスタチン錠は分解物量が増大し、45℃及び60℃の条件下では残存量も減少したが、本願発明にかかる組成物は安定であることが明らかである。

#### 【0011】

##### 【実施例】実施例1

プラバスタチン100g及びD-マンニトール1890gを混合し、更にポリビニルアルコール10gを溶解したエタノール・水混合溶媒を240ml添加し練合した。この練合物を特開平8-19589号公報で開示される装置を用いて製錠し、乾燥して1錠約200mgの錠剤を得た。この錠剤の第13改正日本薬局方崩壊試験法による崩壊時間は、14.2秒（6錠の平均）であった。

##### 実施例2

プラバスタチン100g及びD-マンニトール1880gを混合し、更にポリビニルピロリドン20gを溶解したエタノール・水混合溶媒を240ml添加し練合した。この練合物を特開平8-19589号公報で開示される装置を用いて製錠し、乾燥して1錠約200mgの錠剤を得た。この錠剤の第13改正日本薬局方崩壊試験法による崩壊時間は、14.7秒（6錠の平均）であった。

#### 【0012】実施例3

プラバスタチン50g及びD-マンニトール1540gを混合し、更にポリビニルアルコール8gを溶解したエタノール・水混合溶媒を192ml添加し練合した。この練合物を特開平8-19589号公報で開示される装置を用いて製錠し、乾燥して1錠約160mgの錠剤を得た。この錠剤の第13改正日本薬局方崩壊試験法による崩壊時間は、5.8秒（6錠の平均）であった。

##### 実施例4

プラバスタチン50g、D-マンニトール1000g及び乳糖540gを混合し、更にポリビニルアルコール8gを溶解したエタノール・水混合溶媒を200ml添加し練合した。この練合物を押出し造粒機により造粒後、乾燥し顆粒剤を得た。

##### 実施例5

プラバスタチン1g及びD-マンニトール18.7gを混合し、別にポリビニルアルコール2g、ステビア4g及び1-メントール0.36gをエタノール・水混合溶媒32mlに溶解し、そのを1.9mlを添加し練合

した。この練合物をオートグラフにより圧縮成形し、乾燥して1錠約100mgの錠剤を得た。この錠剤を服用

したところ、苦味はほとんど気にならなかった。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ド' (参考)
A 6 1 P 43/00	1 0 1	A 6 1 P 43/00	1 0 1

F タ-ム (参考) 4C076 AA30 AA31 AA36 AA53 BB04  
CC14 DD34T DD41C DD66A  
DD67A EE16B EE31A EE33A  
EE33B FF04 FF05 FF06  
FF09 FF52  
4C206 DB11 MA03 MA05 MA72 ZC20  
ZC33